

**Faculdade de Medicina da Universidade
de Coimbra**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA
EM IDOSOS COM DOENÇA
METABÓLICA CRÓNICA**

Nelson João Fernandes Domingues

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,
Pólo 3 – Ciências da Saúde
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra

Telemóvel: 933756006
E-mail: neljoaodomingues@hotmail.com

Índice

Resumo	3
Abstract.....	5
Introdução	7
População e Métodos.....	9
Resultados	10
Discussão e Conclusões.....	29
Agradecimentos.....	34
Referências Bibliográficas	35

Resumo

Introdução - Actualmente, sabe-se que a prevalência da Diabetes tipo 2 aumenta significativamente com a idade. A associação entre a Diabetes Mellitus tipo 2 e complicações vasculares e neurológicas é bem conhecidas. A degradação cognitiva do idoso constitui um dos grandes problemas da sociedade moderna. Nos últimos anos, o declínio cognitivo tem sido fonte de diversos estudos na tentativa de melhor compreender a fisiopatologia e factores de risco associados, de forma a propor medidas que permitam uma prevenção mais eficaz. A Diabetes também tem sido identificada como um factor de risco substancial para o défice cognitivo. Grandes flutuações diárias dos níveis de glicose, com hiperglicémia persistente, podem explicar a existência de declínio cognitivo mais rápido em pessoas diabéticas. Também a existência de produtos do metabolismo glicosilados que danificam o sistema vascular e as funções endoteliais, conduzem a reacções inflamatórias e a produção aumentada de proteína beta-amiloide. A hiperglicémia pode influenciar o fluxo sanguíneo cerebral e as funções dos neurotransmissores causando neuropatia cerebral. A relação hiperinsulinémia / enzima de degradação da insulina pode ter um papel extremamente importante na deposição de amiloide no cérebro.

Objectivos - Comparar a função cognitiva numa população de idosos Diabéticos tipo 2 e Não Diabéticos, avaliar se os idosos com esta doença crónica têm maior declínio cognitivo e se o tempo de evolução da doença está relacionado com um declínio cognitivo mais acentuado. Para além destes objectivos principais, foi avaliada a eventual relação entre degradação cognitiva e nível de controlo metabólico, comorbilidades presentes e medicação.

Metodologia – Foram realizadas 52 entrevistas a pessoas com mais de 65 anos que frequentaram as Consultas Externas do Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da

Universidade de Coimbra. Para a avaliação cognitiva foi aplicado o “Mini Mental State Examination”, tendo as pessoas sido divididas em dois grupos: Diabéticos e Não Diabéticos.

Resultados – Verificou-se que os idosos Diabéticos apresentaram valores mais baixos no “Mini Mental State Examination” quando comparados com o grupo de controlo Não Diabéticos. Além disso, apresentaram maior incidência de Doença Cardíaca, Acidente Vascular Cerebral/Acidente Isquémico Transitório, Doença Renal e declínio cognitivo mais acentuado.

Discussão e Conclusões – Os idosos Diabéticos incluídos neste estudo apresentaram um maior declínio cognitivo que os Não Diabéticos, associado às alterações metabólicas. Pode mesmo afirmar-se que a Diabetes pode ser um factor importante no aparecimento de Défice Cognitivo, contudo são necessários mais estudos para provar esta afirmação sem ambiguidades.

Palavras-chaves: Diabetes Tipo 2, idosos, declínio cognitivo, “Mini Mental State Examination”, hiperglicémia

Abstract

Introduction – It is currently known that the prevalence of Diabetes Type 2 increases significantly with age. The association between Diabetes Mellitus Type 2 and vascular and neurological complications is well Known. The cognitive deterioration of the elderly represents one of the most serious problems of modern society. In the last years, the cognitive decline has been a source of diverse studies in the attempt to better understand the pathophysiology and associated risks, in order to propose more effective preventive measures. Diabetes has also been identified as a substantial risk factor for the cognitive deficit. Significant daily fluctuations of glucose levels, with persistent hyperglycaemia, can explain the existence of quicker cognitive decline among Diabetics. Furthermore, the existence of glycoside metabolism products which damage the vascular system and the endothelial functions lead to inflammations and the increased production of beta-amyloid protein. The hyperglycaemia can influence the cerebral blood flow and the function of neurotransmitters causing cerebral neuropathy. The hyperinsulinaemia/enzyme degradation of insulin relationship can have an extremely important role in the deposition of amyloid in the brain.

Objectives – To compare the cognitive function in a population of elderly Diabetics Type 2 and Non Diabetics, to evaluate if the elderly with this chronic disease have a quicker cognitive decline and if the evolution period of the disease is related to a more accentuated cognitive decline. Beyond these main objectives, the eventual relationship between cognitive degradation and level of metabolic control, comorbidities and medication was evaluated.

Methodology – 52 interviews were conducted with people older than 65 who had appointments at Outpatients Internal Medicine Service of the Coimbra University Hospitals.

In order to do the cognitive assessment, the “Mini Mental State Examination” was used, with the participants being divided into two groups: Diabetics and Non Diabetics.

Results – It was ascertained that the elderly Diabetics had lower results in the “Mini Mental State Examination” when compared with the Non Diabetics control group. Besides this, they also have higher glycaemia levels and a greater incidence of heart disease, Cerebral Vascular Event or Transitory Ischemic Event, renal diseases and accentuated cognitive decline.

Discussion and Conclusions – The elderly Diabetics included in this study revealed a greater cognitive decline than the Non Diabetics associated to worse metabolic control. It can even be stated that Diabetes can be an important factor in the appearance of cognitive deficit. However, further studies are necessary to substantiate this statement without any ambiguity.

Keywords: Type 2 Diabetes, the elderly, cognitive decline, “Mini Mental State Examination”, hyperglycaemia

Introdução

O aumento da esperança média de vida tem levantado novos desafios à Medicina actual. O envelhecimento é um processo contínuo que a Ciência não consegue parar e cujo peso se tem acentuado com o aumento gradual da esperança média de vida.

Actualmente, sabe-se que a prevalência da Diabetes tipo 2 aumenta significativamente com a idade. A associação entre a Diabetes Mellitus tipo 2 e complicações vasculares e neurológicas é bem conhecida (neuropatia, nefropatia, retinopatia e alterações microvasculares). Um dos principais problemas dos doentes diabéticos é que a doença leva a uma perda de autonomia e à consequente necessidade de cuidados (Boyle JP, et al 2001). Vários estudos epidemiológicos recentes (Grwgg EW, et al, 2002; Volpato S, et al, 2003; Maggi S et al, 2004) têm confirmado que os doentes diabéticos idosos têm problemas funcionais que lhes dificultam as actividades de vida diária.

Hoje em dia, a degradação cognitiva do idoso constitui um dos grandes problemas da sociedade moderna. Nos últimos anos, o declínio cognitivo tem sido fonte de diversos estudos na tentativa de melhor compreender a fisiopatologia e factores de risco associados, de forma a propor medidas que permitam uma prevenção mais eficaz. A Diabetes também tem sido identificada como um factor de risco substancial para o défice cognitivo. A relação entre Diabetes e declínio cognitivo parece ser mais acentuada em 2 períodos críticos da vida: quando o cérebro está em desenvolvimento na criança e quando o cérebro sofre consequências neurodegenerativas associadas à idade (Biessel GJ, et al, 2008).

Grandes flutuações diárias dos níveis de glicose, com hiperglicémia persistente, podem explicar a existência de declínio cognitivo mais rápido em pessoas que sofrem de Diabetes. Também a existência de produtos glicosilados do metabolismo que danificam o sistema vascular e as funções endoteliais, conduzem a reacções inflamatórias e a produção aumentada de proteína beta-amiloide. A beta-amiloide potencia a formação de placas no

cérebro que estão associadas à doença de Alzheimer. A hiperglicémia pode influenciar o fluxo sanguíneo cerebral e as funções dos neurotransmissores causando neuropatia cerebral. A relação hiperinsulinémia / enzima de degradação da insulina pode ter um papel extremamente importante na deposição de amiloide no cérebro. (Lincoln NB, et al, 1996). Não é frequente pessoas com Diabetes tipo 2 terem episódios repetidos de hipoglicémia grave, pelo que esta não deve ser a causa das alterações cognitivas encontradas nesses doentes (Biessel GJ, et al, 2008). Contudo, a existência de episódios repetidos de hipoglicémias não sintomáticas ao longo dos anos podem contribuir para a existência de declínio cognitivo mais rápido.

Actualmente já é conhecida a relação entre Diabetes tipo 2 e demência vascular. Novos estudos também apontam um risco aumentado de doença de Alzheimer nas pessoas diabéticas tipo 2 (Ott A, et al, 1999). O mecanismo fisiopatológico que relaciona a Diabetes tipo 2 e a doença de Alzheimer ainda não é conhecido. É provável que factores vasculares, a hiperinsulinémia, a hipertensão e a dislipidémia estejam envolvidos. De facto, parece que o idoso é mais susceptível do que as pessoas jovens ao efeito que a Diabetes tipo 2 tem sobre as funções cognitivas, indicando que a doença interage/acelera o processo de envelhecimento cerebral.

Os objectivos deste trabalho consistiram em comparar a função cognitiva numa população de idosos Diabéticos tipo 2 e Não Diabéticos, avaliar se os idosos com esta doença crónica têm maior declínio cognitivo e se o tempo de evolução da doença está relacionado com um declínio cognitivo mais acentuado. Para além destes objectivos principais, foi avaliada a eventual relação entre degradação cognitiva e nível de controlo metabólico, comorbilidades presentes e medicação. Pretende-se, assim, também contribuir para chamar a atenção de que é importante, o mais cedo possível, controlar e prevenir a progressão da Diabetes. Pois, se puder ser tratada no início da doença, é provavelmente possível reduzir/evitar a intensidade dos problemas cognitivos em épocas mais tardias da vida.

População e Métodos

Este estudo foi realizado a idosos (com idade ≥ 65 anos) que frequentaram as Consultas Externas do Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra durante um período de 20 dias seguidos (4 semanas).

A avaliação cognitiva foi realizada através de entrevista, tendo sido aplicado o “Mini-Mental State Examination” (MMSE). O MMSE é constituído por 30 itens divididos por 6 áreas: Orientação, Retenção, Atenção e Cálculo, Evocação, Linguagem, Habilidade Construtiva. Cada item vale 1 ponto, sendo o teste cotado para uma pontuação máxima de 30 pontos. Considera-se que existe um defeito cognitivo quando: analfabetos ≤ 15 pontos; 1 a 11 anos de escolaridade ≤ 22 pontos; com escolaridade superior a 11 anos ≤ 27 pontos.

Os doentes foram divididos em 2 grupos diferentes: Diabéticos e Não Diabéticos. Além do resultado do MMSE, foram analisadas outras variáveis para caracterização da amostra, como o sexo, a idade, o grau de escolaridade, o peso, a altura, o índice de massa corporal, a glicemia, a HbA1c, presença/ausência sintomas de hipoglicémia, de HTA, de AVC/AIT, de doença cardíaca, de doença renal, de doença psiquiátrica, de complicações decorrentes da diabetes, de antecedentes familiares de défice cognitivo e de diabetes e a medicação efectuada em cada grupo por poderem condicionar a pontuação do MMSE. Também foi registado o tempo de evolução conhecido de doença, desde o diagnóstico.

Análise Estatística

Foi realizada uma caracterização global da amostra. Para as variáveis qualitativas foram determinadas frequências absolutas e frequências relativas. A média amostral, o desvio padrão, os quartis, valores mínimos e máximos foram utilizados para caracterizar as variáveis quantitativas. Nas diversas comparações realizadas, as caracterizações dos grupos foram feitas utilizando as mesmas estatísticas descritivas. A comparação das características qualitativas

binárias entre dois grupos foi feita pelo teste *Qui-Quadrado* ou pelo teste *Exacto de Fisher* conforme o mais apropriado. Quando se verificaram diferenças entre os dois grupos e fosse possível o seu cálculo, a força destas associações foi quantificada pelo valor do *Odds Ratio* e respectivo intervalo de confiança a 95%. Quando se compararam os valores das variáveis quantitativas entre dois grupos foi utilizado o teste t para comparação de médias. Quando não se verificaram os pressupostos para a sua aplicação recorreu-se ao teste de *Mann-Whitney* para a comparação das distribuições dos valores, assim como das suas medianas. A correlação entre HbA1c e *MiniMental* foi estudada a partir do cálculo do coeficiente de correlação de *Spearman*. Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Nesta análise utilizou-se o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) – versão 13.

Este estudo recebeu parecer favorável da Comissão de Ética dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Resultados

Os dados foram analisados e os resultados estão apresentados em tabelas e gráficos.

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Este estudo incluiu 52 doentes idosos distribuídos por dois grupos: 33 Não Diabéticos que correspondem a 63,5% da amostra; 19 Diabéticos que correspondem a 36,5% da amostra.

Sexo

Sexo	Não Diabético		Diabético		Total	
Masculino	13	39,4%	5	26,3%	18	34,6%
Feminino	20	60,6%	14	73,7%	34	65,4%
Total	33	63,5%	19	36,5%	52	100%

Tabela I – Distribuição dos indivíduos segundo o sexo.

Não há diferença entre os dois grupos de doentes quanto ao sexo ($p=0,340$).

Escolaridade

Escolaridade	Não Diabético		Diabético		Total	
Analfabeto	3	9,1%	1	5,3%	4	7,7%
1 a 11 anos	28	84,8%	18	94,7%	46	88,5%
>11 anos	2	6,1%	0	0,0%	2	3,8%
Total	33		19		52	

Tabela II – Distribuição dos indivíduos segundo a Escolaridade.

Não há diferença entre os dois grupos de doentes quanto à escolaridade ($p=0,523$).

Idade

	Não Diabético	Diabético	Total
Nº de Doentes	33	19	52
Média	75,48	75,42	75,46
Desvio Padrão	6,96	6,72	6,80
Mediana	75,00	75,00	75,00
P25	70,00	70,00	70,00
P75	80,00	81,00	80,75
Mínimo	65,00	65,00	65,00
Máximo	93,00	90,00	93,00

Tabela III – Distribuição dos indivíduos segundo a Idade ($p=0,974$).

Não se verifica diferença na média das idades dos 2 grupos. No grupo Não Diabéticos foi de $75,48 \pm 6,96$ anos. No grupo de Diabéticos foi de $74,42 \pm 6,72$ anos. O IC a 95% é -3,911 a 4,038.

Índice de Massa Corporal (IMC)

	Não Diabético	Diabético	Total
Nº de Doentes	33	19	52
Média	27,64	30,02	28,51
Desvio Padrão	3,91	5,48	4,64
Mediana	26,67	28,20	27,14
P25	25,45	26,64	25,96
P75	29,26	30,02	29,78
Mínimo	21,77	24,98	21,77
Máximo	39,82	45,09	45,09

Tabela IV – Comparação do IMC nos dois grupos (p-Valor= 0,065)

Não existe uma diferença estatisticamente significativa. Os valores observados nos 2 grupos parecem muito idênticos. No entanto e pela análise da média, mediana e dos quartis verifica-se que os doentes Não Diabéticos apresentam valores de IMC ligeiramente mais baixos relativamente aos Diabéticos.

Glicémia

	Não Diabético	Diabético	Total
Nº de Doentes	33	19	52
Média	92,82	151,84	114,38
Desvio Padrão	9,47	38,54	37,47
Mediana	92,00	139,00	97,00
P25	85,00	125,00	88,50
P75	97,00	175,00	130,00
Mínimo	79,00	104,00	79,00
Máximo	120,00	240,00	240,00

Tabela V – Valores de última glicémia avaliada nos dois grupos (p-valor<0,001).

Verifica-se que nos diabéticos os valores de glicémia são consideravelmente superiores aos valores de glicémia dos não diabéticos.

MINI MENTAL

	Não Diabético	Diabético	Total
Nº de Doentes	33	19	52
Média	26	23	25
Desvio Padrão	3	3	4
Mediana	27	23	25
P25	25	21	23
P75	28	25	27
Mínimo	16	11	11
Máximo	30	27	30

Tabela VI – Tabela de apresentação do Mini Mental (p-Valor<0,001).

Como é possível ver, as medianas na pontuação do MMSE dos dois grupos são diferentes. Os Não Diabéticos apresentam 27 e os Diabéticos apresentam 23. É possível ver que a dispersão nos 2 grupos é idêntica dado que o intervalo interquartil é de 3 e 4 respectivamente. No entanto, o intervalo dos Não Diabéticos varia entre 25 e 28, enquanto nos Diabéticos varia entre 21 e 25.

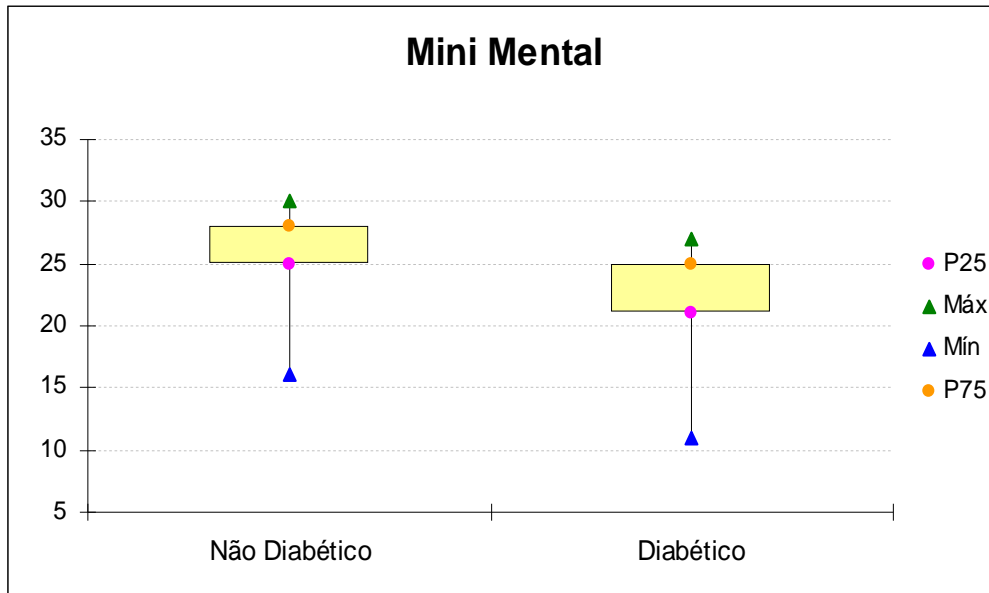


Gráfico 1 - Pontuação do Mini Mental nos 2 grupos (p<0,001).

Verifica-se que os Diabéticos tendem a apresentar valores mais baixos de Mini-Mental. p-Valor<0,001, pelo que se conclui que a diferença observada é francamente significativa.

MINI MENTAL (ALFABETIZADOS)

Tendo em conta que os valores do Mini Mental dos doentes analfabetos podiam condicionar erros de análise, decidiu-se fazer a comparação dos valores do Mini-Mental nos dois grupos apenas para os doentes alfabetizados.

	Não Diabético	Diabético	Total
Nº de Doentes	30	18	48
Média	27	23	26
Desvio Padrão	2	2	3
Mediana	27	24	26
P25	26	21	24
P75	28	25	27
Mínimo	23	20	20
Máximo	30	27	30

Tabela VII – Tabela de apresentação Mini Mental (Alfabetizados).

Mediana nos Não Diabéticos é de 27 e nos Diabéticos é de 24. A dispersão nos 2 grupos é semelhante dado que o intervalo interquartil é de 2 e 4, respectivamente (p-Valor<0,001). Conclui-se que os Diabéticos apresentam valores mais baixos de Mini Mental.

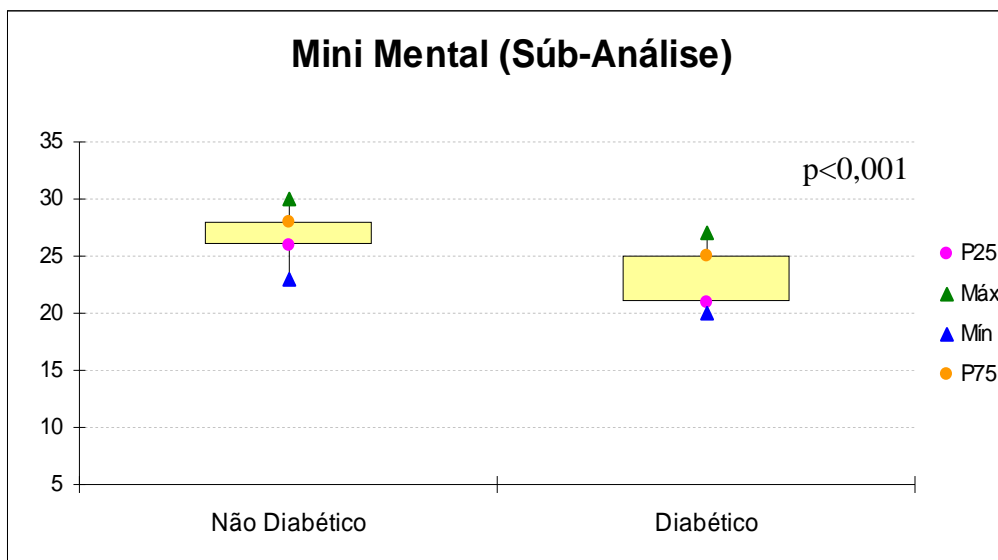


Gráfico 2 – Pontuação do Mini Mental nos 2 grupos (Alfabetizados).

p-Valor<0,001 pelo que a diferença observada é significativa.

DÉFICE COGNITIVO

Déficé	Não Diabético		Diabético		Total	
Ausente	33	100,0%	12	63,2%	45	86,5%
Presente	0	0,0%	7	36,8%	7	13,5%
Total	33		19		52	

Tabela VIII – Apresentação do défice cognitivo nos dois grupos.

A determinação da % de idosos com défice cognitivo foi 0% nos Não Diabéticos e 36,8% nos Diabéticos. A diferença observada é estatisticamente significativa, visto que $p < 0,001$.

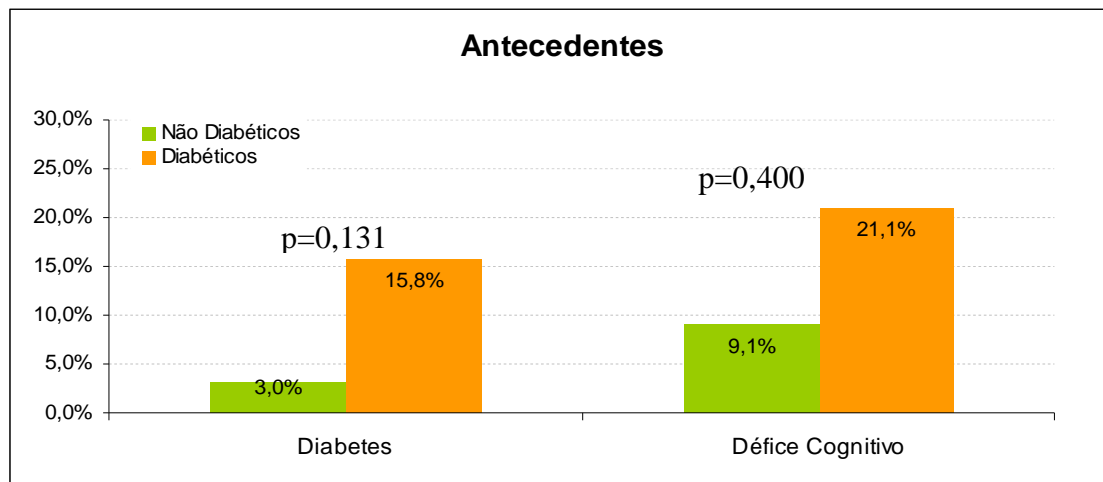
Como temos % nula no grupo dos Não Diabéticos, não é possível apresentar o OR e o respectivo intervalo de confiança a 95%.

Déficé	Não Diabético		Diabético		Total	
Ausente	30	100,0%	12	66,7%	42	87,5%
Presente	0	0,0%	6	33,3%	6	12,5%
Total	30		18		48	

Tabela IX – Apresentação do défice cognitivo nos 2 grupos (só Alfabetizados).

A % de idosos alfabetizados com défice cognitivo foi 0% nos Não Diabéticos e 33,3% nos Diabéticos. ($p\text{-Valor}=0,002$), pelo que a diferença observada é estatisticamente significativa.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DÉFICE COGNITIVO E DE DIABETES

**Gráfico 3 – Antecedentes Familiares de Diabetes e de Déficit Cognitivo.**

Os Diabéticos têm uma prevalência cerca de 5 vezes maior de antecedentes familiares de Diabetes do que os Não Diabéticos, embora sem significância estatística (p-Valor=0,131)

Foi também determinada a % de idosos com antecedentes familiares de déficit cognitivo em ambos os grupos, tendo-se verificado que os diabéticos apresentam mais casos de antecedentes familiares de déficit cognitivo. Esta diferença não é estatisticamente significativa a 5% (p=0,400).

COMORBILIDADES

Doença Cardíaca

Doença	Não Diabético		Diabético		Total	
Ausente	22	66,7%	7	36,8%	29	55,8%
Presente	11	33,3%	2	63,2%	23	44,2%
Total	33		19		52	

Tabela X – Presença de Doença Cardíaca.

33,3% dos Não Diabéticos e 63,2% dos Diabéticos tinham Doença Cardíaca.

(p=0,037), sendo que esta diferença estatisticamente significativa. OR=3,429,

podemos afirmar que os Diabéticos apresentam 3,4 vezes mais Doença Cardíaca do que os não Diabéticos (IC a 95%: LI-1,053;LS-11,159).

AVC/AIT

Doença	Não Diabético		Diabético		Total	
Ausente	33	100,0%	15	78,9%	48	92,3%
Presente	0	0,0%	4	21,1%	4	7,7%
Total	33		19		52	

Tabela XI – Presença de AVC/AIT.

Determinou-se a % de idosos com AVC/AIT nos dois grupos de doentes: 0% nos Não Diabéticos e 21,1% nos Diabéticos. Esta diferença é estatisticamente significativa ($p=0,014$). Não é possível apresentar OR e o respectivo intervalo de confiança porque a percentagem nos Não Diabéticos é nula.

Todas as Comorbilidades

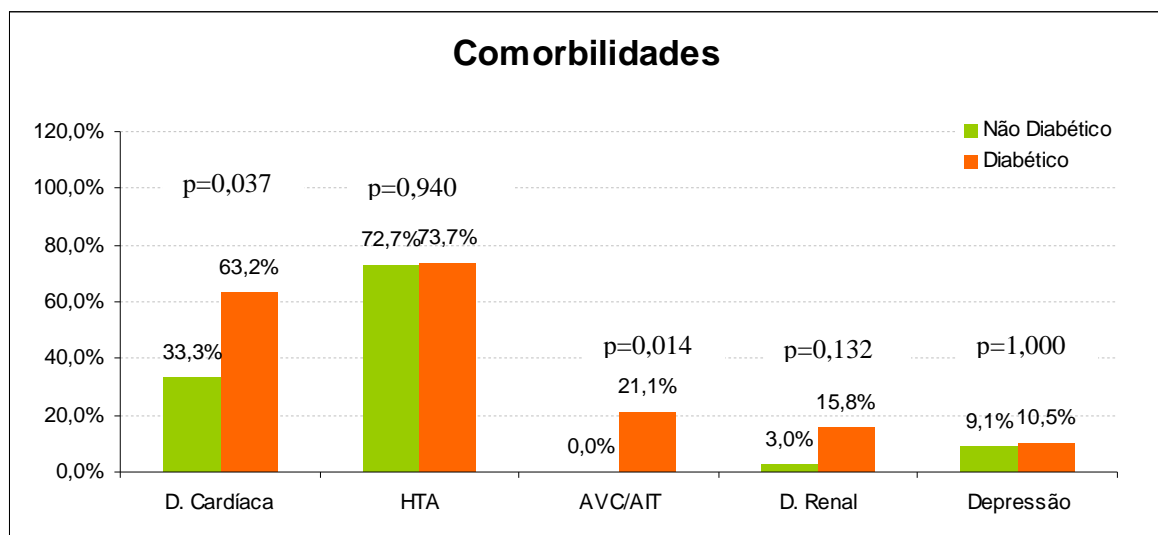
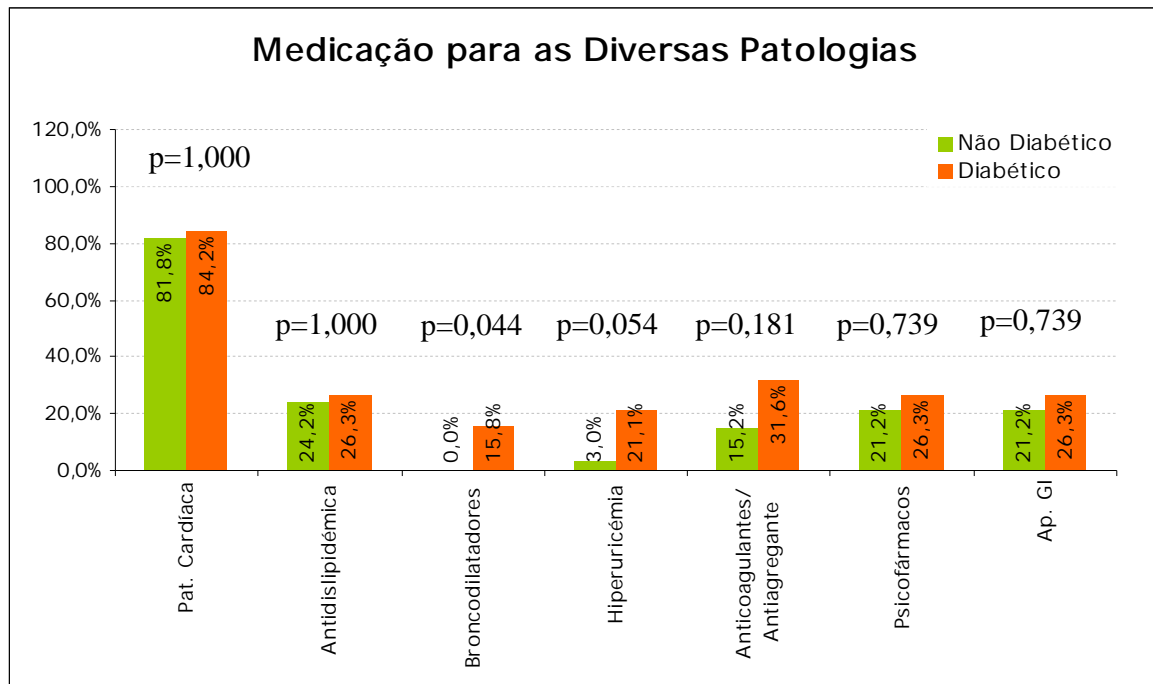


Gráfico 4 – Comorbilidades presentes nos dois grupos.

Como se pode observar pelo gráfico verifica-se, regra geral, uma maior prevalência de comorbilidades nos doentes Diabéticos, excepto na prevalência da HTA e da Depressão.

MEDICAÇÃO PARA DIVERSAS PATOLOGIAS

**Gráfico 5 – Medicação nos 2 grupos.**

No geral, os Diabéticos faziam mais medicação do que os Não Diabéticos, com diferenças significativas apenas para o grupo dos Broncodilatadores.

GRUPO DOS DIABÉTICOS

A análise da amostra apenas dos 19 diabéticos observados demonstrou:

Anos desde o Diagnóstico

- Mediana: 5 anos
- Intervalo Interquartil:
 - P25: 4 anos
 - P75: 10 anos
 - Amplitude: 6 anos
- Mínimo: 1 ano
- Máximo: 27 anos

Antidiabéticos Oraís/Insulina

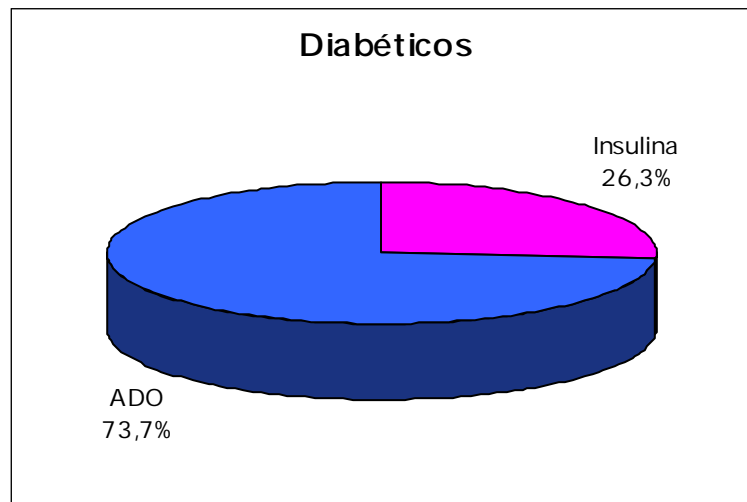


Gráfico 6 – Relação ADO/Insulina nos Diabéticos

Antidiabéticos Oraís

A distribuição dos 19 Diabéticos segundo o consumo de Metformina foi:

- Não Toma: 7 Diabéticos (que correspondem a 36,8%);
- Toma: 12 Diabéticos (que correspondem a 63,2%);

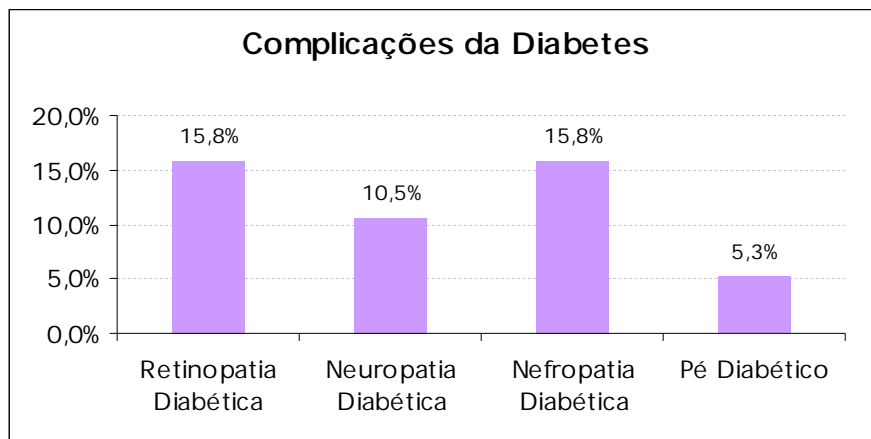
A distribuição dos 19 Diabéticos segundo o consumo de Glicazida foi:

- Não Toma: 14 Diabéticos (que correspondem a 73,7%);
- Toma: 5 Diabéticos (que correspondem a 26,3%);

A distribuição dos 19 Diabéticos segundo o consumo de outros Antidiabéticos Oraís (Acarbose, Sitagliptina e Glibenclamida) foi:

- Toma: 4 Diabéticos (que correspondem a 21,1%);
- Não Toma: 15 Diabéticos (que correspondem a 78,9%);

COMPLICAÇÕES DA DIABETES

**Gráfico 7 – Complicações da Diabetes em percentagem.**

As duas complicações mais frequentes foram a Retinopatia e a Nefropatia

COMPLICAÇÕES E CONTROLO METABÓLICO (HbA1c)

	Sem Complicações	Com Complicações	Total
Nº de Doentes	14	5	19
Mediana	6,85	7,30	7,10
P25	6,65	6,75	6,70
P75	7,33	7,50	7,40
Mínimo	6,10	6,40	6,10
Máximo	7,70	7,50	7,70

Tabela XII – Associação entre as complicações e a HbA1c (p=0,343).

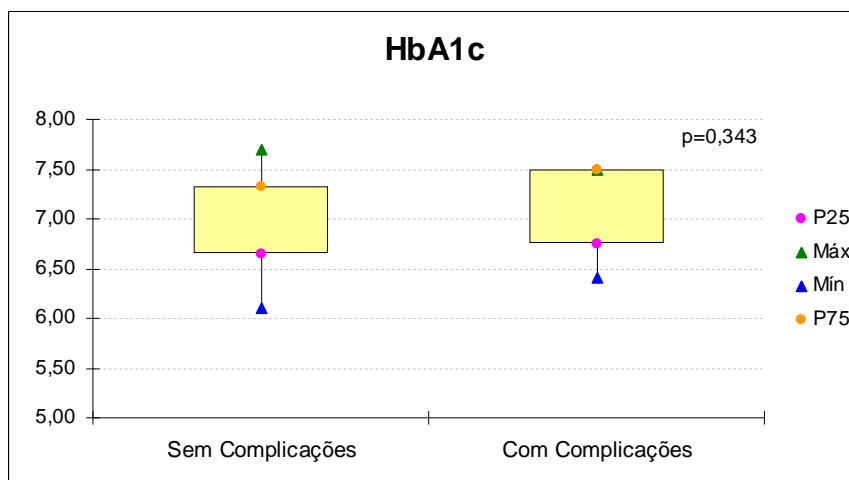


Gráfico 8 – Representação da HbA1c nos dois grupos. Os valores observados nos dois grupos parecem muito idênticos, com $p=0,343$, pelo que não há diferença significativa.

COMPLICAÇÕES vs ANOS DE DIAGNÓSTICO DA DIABETES

	Sem Complicações	Com Complicações	Total
Nº de Doentes	14	5	19
Mediana	5	9	5
P25	4	4	4
P75	10	19	10
Mínimo	1	1	1
Máximo	14	27	27

Tabela XIII – Relação entre Anos de Doença e Complicações ($p=0,343$).

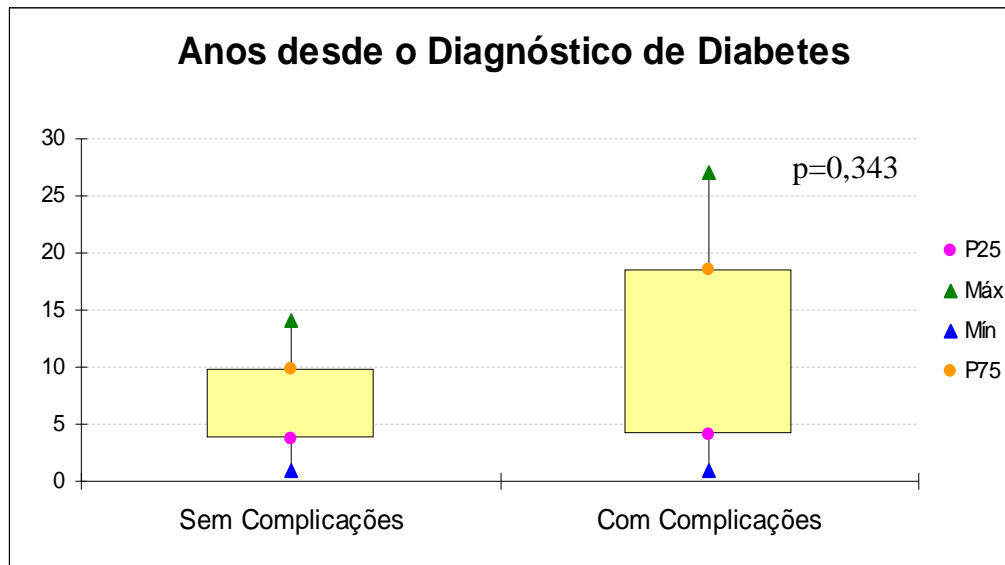


Gráfico 9 – Relação entre os Anos de Doença e Complicações. Apesar de estatisticamente as diferenças não serem significativas porque $p=0,343$, verificam-se algumas diferenças nos dois grupos. Os doentes com mais anos de evolução de doença apresentam complicações.

AVALIAÇÃO COGNITIVA E CONTROLO METABÓLICO

Hipoglicémia

	Sem Hipoglicémia	Com Hipoglicémia	Total
Nº de Doentes	17	2	19
Mediana	23	18	23
P25	21	11	21
P75	25	Not Available	25
Mínimo	20	11	11
Máximo	27	25	27

Tabela XIV – Classificação Mini Mental nos Diabéticos Com/Sem hipoglicémia (p-Valor=0,655)

As diferenças observadas não são estatisticamente significativas.

HbA1c

A partir dos 19 Diabéticos podemos dizer que,

- Mediana dos valores: 7,1%
- Intervalo Interquartil
 - P25: 6,7%
 - P75: 7,4%
 - Amplitude: 0,7
- Mínimo: 6,1%
- Máximo: 7,7%

A nuvem de pontos associada ao cruzamento destas duas variáveis é a seguinte,

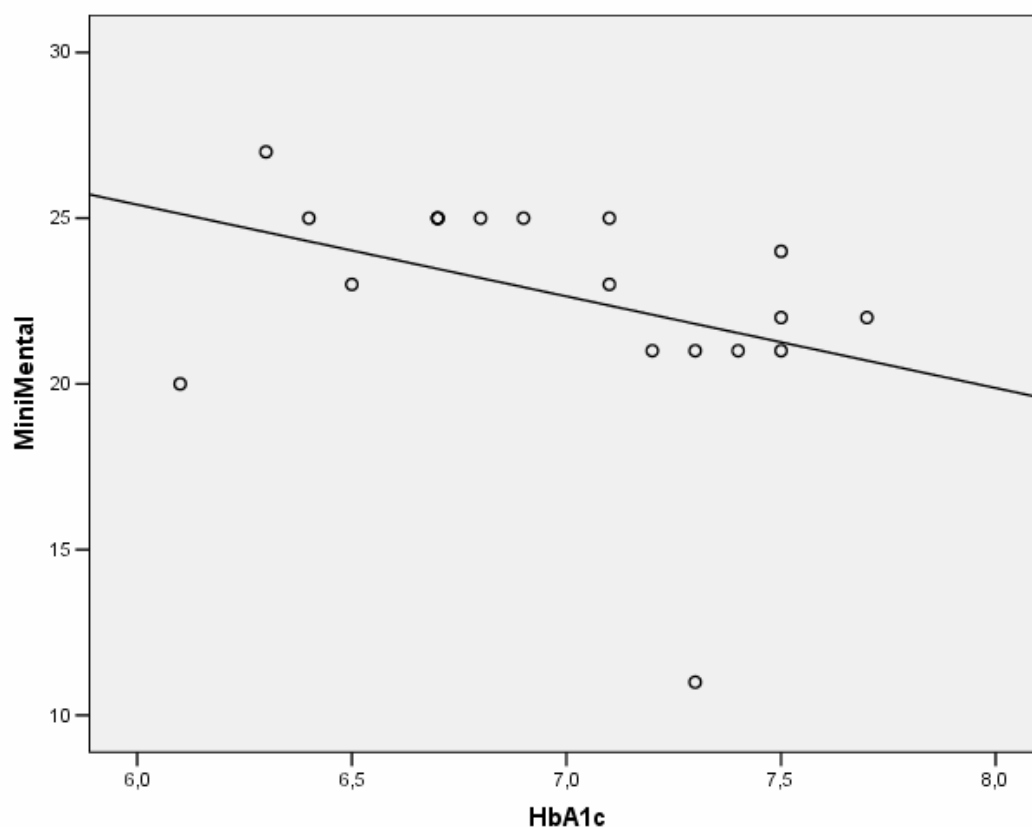


Gráfico 10 – Associação entre HbA1c e o MMSE.

Parece que à medida que HbA1c aumenta, o valor do Mini Mental diminui.

Para confirmar a observação inicial foi determinado o Coeficiente de Correlação de Spearman:

- Coeficiente = **-0,482**
- p-Valor=**0,036**

Confirma-se que existe uma correlação significativa entre as duas variáveis.

O p-valor refere-se ao teste cuja hipótese nula se define como o coeficiente de correlação sendo zero. Neste caso particular, como $p=0,036 < 0,005$ conclui-se que o coeficiente de correlação é diferente de zero, logo há correlação entre as variáveis. A magnitude desta correlação é dada pelo coeficiente que neste caso se afasta bastante de zero.

DIABÉTICOS: MEDICAÇÃO DA DIABETES vs MINI MENTAL

	ADO	Insulina	Total
Nº de Doentes	14	5	19
Mediana	23	24	23
P25	21	16	21
P75	25	25	25
Mínimo	20	11	11
Máximo	27	25	27

Tabela XV – Associação entre medicação vs Mini Mental (p=0,754).

Amplitude do intervalo Interquartil do grupo ADO é 4 e do grupo Insulina é 9.

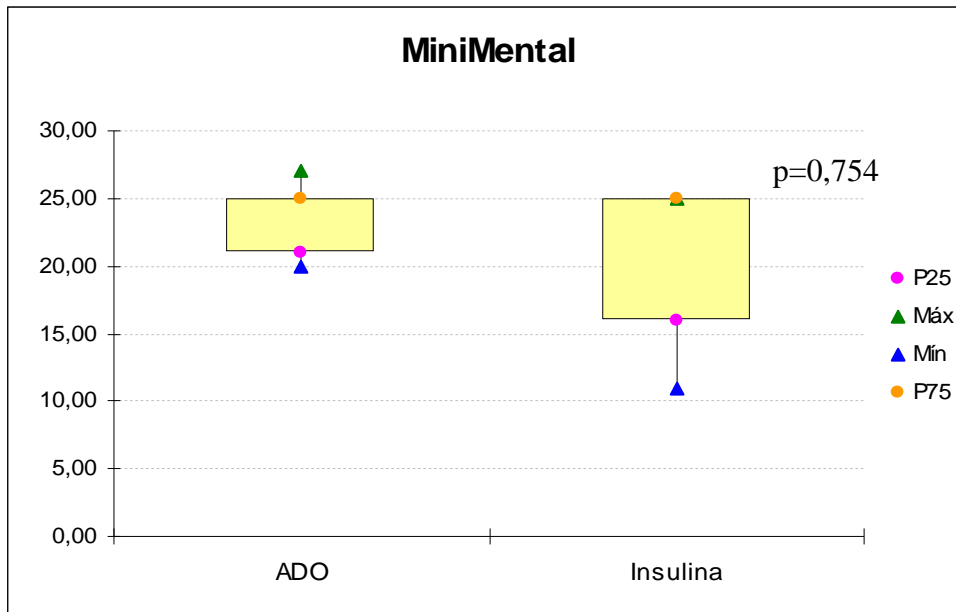


Gráfico 11 – Relação Mini Mental com ADO/Insulina. Estão representados o P25, P75, máximo, mínimo e intervalos interquartil nos 2 grupos de doentes. Verifica-se que o grupo medicado com insulina apresenta valores de Mini Mental mais baixos.

SEXO E O MINI MENTAL: TODA A POPULAÇÃO

	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Total
Nº de Doentes	18	34	52
Mediana	27	25	25
P25	25	22	23
P75	27	27	27
Mínimo	21	11	11
Máximo	29	30	30

Tabela XVI – Comparação do resultado do Mini Mental nos dois sexos (p-Valor=0,138)

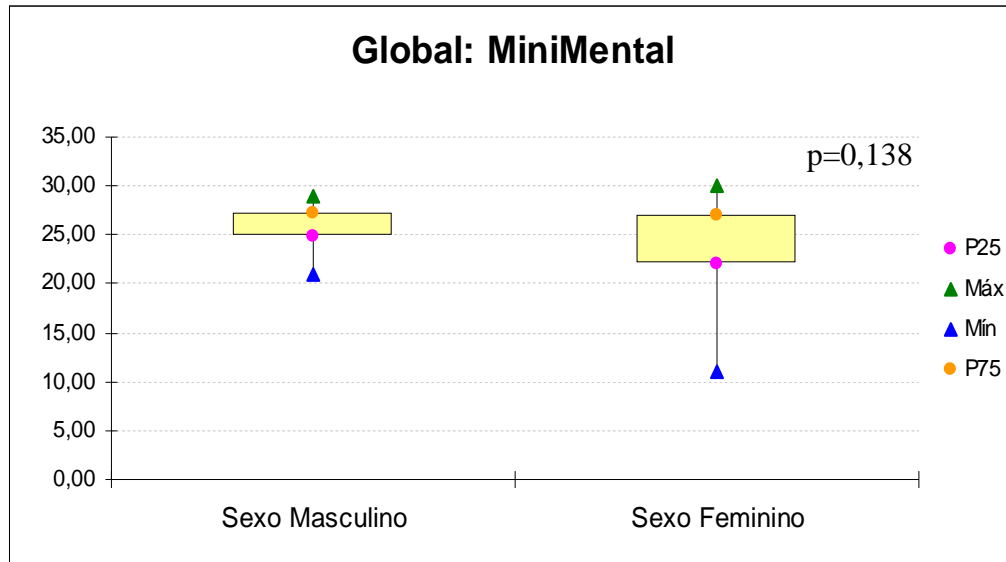


Gráfico 12 – Relação entre o Mini Mental e o Sexo.

Os valores observados nos 2 grupos parecem ter algumas diferenças. Os resultados mais baixos encontram-se no sexo feminino.

SEXO E O MINI MENTAL: NÃO DIABÉTICOS

	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Total
Nº de Doentes	13	20	33
Mediana	27	26	27
P25	26	24	25
P75	29	28	28
Mínimo	24	16	16
Máximo	29	30	30

Tabela XVII – Comparação da classificação do Mini Mental dos Não Diabéticos nos dois sexos (p-Valor=0,334).

Intervalo interquartil no Sexo Masculino é de 3 e no Sexo Feminino é de 5.

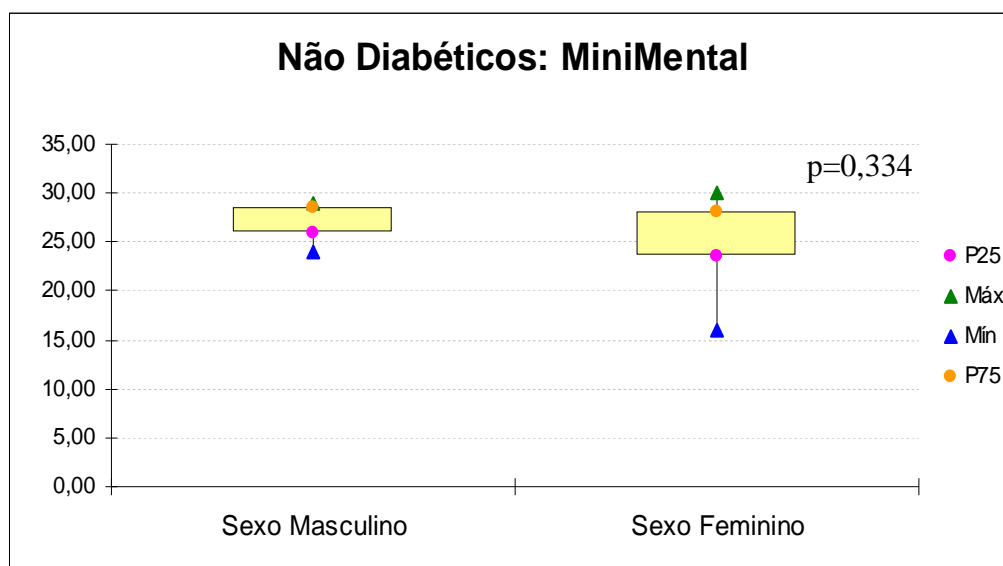


Gráfico 13 – Relação entre a classificação do Mini Mental dos Não Diabéticos e o Sexo.

No grupo dos Não Diabéticos continua a observar-se uma tendência para o sexo feminino apresentar os valores mais baixos.

SEXO E O MINI MENTAL: DIABÉTICOS

	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Total
Nº de Doentes	5	14	19
Mediana	24	23	23
P25	21	21	21
P75	25	25	25
Mínimo	21	11	11
Máximo	25	27	27

Tabela XVIII – Comparação da classificação do Mini Mental dos Diabéticos nos dois sexos (p-valor=1,000).

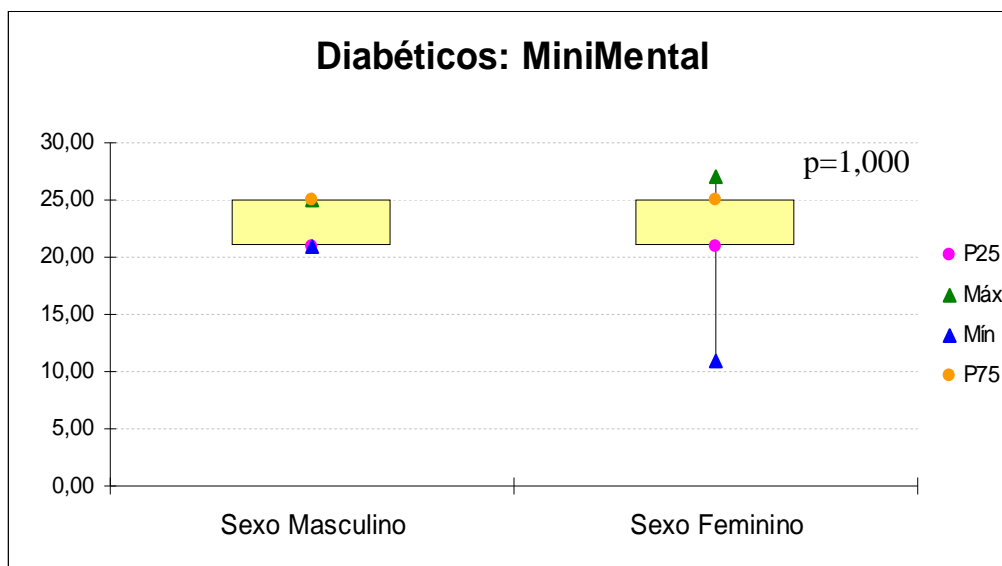


Gráfico 14 – Relação entre a classificação do Mini Mental dos Diabéticos e o Sexo.

No caso dos Diabéticos os valores observados nos 2 grupos parecem idênticos.

Discussão e Conclusões

No contexto actual de envelhecimento populacional e recursos de saúde limitados, a Diabetes e a Degradação Cognitiva/Demência são duas patologias que têm vindo a aumentar. Sendo duas doenças que consomem muitos recursos de saúde e que têm muitas comorbilidades associadas que levam à perda de autonomia, justifica-se a adopção de medidas que permitam prevenir a sua ocorrência.

Neste estudo tentamos perceber se efectivamente a Diabetes Tipo 2 pode levar a uma Degradação Cognitiva mais rápida/Défice Cognitivo e consequentemente a Demência em pessoas idosas (com mais de 65 anos) em linha com diversos estudos (Ott, A., et al, 1999; Leibson, CL., et al, 1997; Yoshitake, T., 1995). Para isso, os doentes foram divididos em 2 grupos, um grupo de Diabéticos e um grupo controlo de Não Diabéticos. As variáveis como a escolaridade, a idade e o sexo são uniformes nos dois grupos pelo que não enviesaram os resultados. O IMC é ligeiramente superior nos Diabéticos, o que seria de esperar pelo conhecido papel do excesso de peso/obesidade no desenvolvimento da Diabetes Tipo 2. Contudo a diferença não é estatisticamente significativa, sendo assim um parâmetro que também não interferiu com os resultados.

No que diz respeito à avaliação cognitiva em si, ela foi realizada com recurso ao MMSE. Embora existam outros testes para avaliação do estado cognitivo, este é o mais utilizado na prática de rotina clínica e, portanto, o de maior interesse para fazer a avaliação. Pode-se observar que os Diabéticos apresentam resultados consideravelmente piores quando comparados com os resultados dos Não Diabéticos. A mediana dos Diabéticos no MMSE é de 23, enquanto a dos Não Diabéticos é 27. Isto significa que os doentes Diabéticos apresentam uma função cognitiva mais degradada quando comparada com o grupo de controlo dos Não Diabéticos de acordo com diversos estudos já conhecidos. Por poder ser uma limitação do estudo, foi feita a comparação entre os dois grupos excluindo os Analfabetos. Os resultados

mantiveram-se inalterados, com os Diabéticos a apresentarem piores resultados (mediana de 24) quando comparados com os Não Diabéticos (mediana de 27). Quando se fala em Défice Cognitivo podemos observar que ele existe em 36,8% dos Diabéticos e que nenhum dos Não Diabéticos apresenta Défice Cognitivo.

Quando se estudou os antecedentes familiares de Diabetes e de Défice Cognitivo nos dois grupos, também não foi com surpresa que se verificou que os Diabéticos apresentam maior prevalência de antecedentes familiares de Diabetes (15,8% quando comparado com 3% nos Não Diabéticos) dado a influência genética desta doença. Também a nível dos antecedentes familiares de Défice Cognitivo verificou-se que eram superiores nos Diabéticos (21,1%) quando comparados com os Não Diabéticos (9,1%). Estarão estes antecedentes familiares de Défice Cognitivo relacionados com os antecedentes familiares Diabéticos? Ou seja, será que é o número aumentado de antecedentes familiares de Diabetes que leva ao aumento de antecedentes familiares de Défice Cognitivo? Pelos resultados obtidos neste estudo, poderemos pensar numa relação positiva. Contudo, seriam necessários mais estudos para se poder afirmar, com certeza, esta relação. Na Literatura consultada não foi abordada nenhuma relação entre antecedentes familiares de Diabetes e antecedentes familiares de Défice Cognitivo.

No que se refere a Comorbilidades, verifica-se que os Diabéticos apresentam maior incidência de Doença Cardíaca, AVC/AIT e Doença Renal quando comparado com os Não Diabéticos. Já no que se refere a Depressão e Hipertensão Arterial (HTA) os valores são idênticos nos dois grupos de idosos. O facto de a Diabetes estar associada a uma maior incidência de Doença Cardíaca (Coronariopatia), AVC/AIT e Doença Renal vem confirmar a sua relação com lesão de pequenos vasos. Sendo assim, pode-se pensar que também a microvascularização cerebral é afectada, o que originará mais facilmente uma demência vascular. A Diabetes está associada com um aumento do risco cardiovascular e com doença

micro e macrovascular cerebral, podendo cada uma delas aumentar o risco de declínio cognitivo (Biessels GJ, et al 2006). Alguns estudos referem que Diabéticos com HTA podem ter piores resultados no MMSE do que Diabéticos sem HTA. Contudo, esta interacção parece estar associada com a idade e efeito cumulativo (Diabetes + HTA) sendo o impacto apenas da HTA nas funções cognitivas não é significativo (Craft, S. et al, 2004; Hassing, LB. et al, 2004).

A presença de um controlo glicémico pobre, estimado pela HbA1c, está associada a um risco de declínio cognitivo mais precoce, particularmente na área da memória. O impacto desta hiperglicémia crónica pode favorecer um declínio progressivo de todas as capacidades cognitivas e originar mudanças no fluxo de sangue cerebral, que pode estar envolvido na demência vascular (Reaven G., et al, 1990). A Diabetes severa está mais fortemente associada com hiperglicémia crónica, que, por sua vez, aumenta a probabilidade de doença cerebral microvascular e pode contribuir para as lesões neuronais, atrofia cerebral e défice cognitivo. (Den Heijer T et al 2003; Scheltens P et al 2002). Estudos recentes em idosos Diabéticos Tipo 2 sugerem que níveis crónicos de hiperglicémia podem reduzir a actividade dos neurotransmissores colinérgicos (Price JC, et al. 2002). Existe uma interacção ou um sinergismo entre o processo normal de envelhecimento e uma longa história de hiperglicémia crónica que leva a uma diminuição dramática da eficiência psicomotora (Ryan, CM., 2005). A hiperglicémia crónica pode afectar o transporte eficiente dos nutrientes como a passagem da glicose pela barreira hemato-encefálica (Mooradian AD, et al. 1991) e impedir a microcirculação cerebral (Wong TY et al. 2002). Também produtos glicosilados do metabolismo podem acumular-se dentro das células e pelo seu efeito tóxico danificar o tecido vascular (Friedman EA., et al, 2001).

Os efeitos da hiperglicémia crónica descritos na literatura são controversos. Alguns estudos sugerem que os Diabéticos Tipo 2 com níveis altos de HbA1c têm piores resultados

em testes neuropsicológicos (Cannatà, AP., et al, 2002). Em outros estudos, esta relação não é confirmada (Hewer, W. et al, 2003). Neste estudo, como se pode observar no gráfico 10, encontrou-se uma associação significativa entre níveis elevados de HbA1c e piores resultados no MMSE e, por consequente, com degradação cognitiva. Este facto pode ser explicado, como discutido já atrás, pelo impacto que a hiperglicémia crónica e os produtos glicosilados têm na disfunção endotelial, por sua vez, associada a uma diminuição das capacidades cognitivas.

Quando se estudaram as complicações da Diabetes concluiu-se que as mais prevalentes são a Retinopatia e Nefropatia Diabética, seguida da Neuropatia. Neste caso, os valores de HbA1c dos doentes com complicações e sem complicações é muito semelhante. Esperar-se-ia encontrar um valor mais elevado de HbA1c nos doentes com complicações. Contudo, deve ser tomada em consideração que os valores de HbA1c apenas reflectem os valores da glicémia dos 3 meses precedentes e que o desenvolvimento deste tipo de complicações é precedido por anos de mau controlo glicémico.

Outro factor de risco conhecido para degradação das funções cognitivas é a hipoglicémia recorrente. Dos 52 doentes que participaram no estudo, apenas dois doentes referiram sintomas de hipoglicémia. De facto, não é comum nos Diabéticos Tipo 2 existirem hipoglicémias severas (Biessels, GJ et al, 1999). A incidência de hipoglicémias severas e sintomáticas é tão baixa neste tipo de doentes que o seu papel na degradação cognitiva é posta em dúvida. No entanto, podem ocorrer hipoglicémias ligeiras que não são perceptíveis pelos próprios doentes ao longo de muitos anos de evolução da doença e, que, por isso, são difíceis de quantificar. Estas podem desempenhar um papel importante na degradação cognitiva por terem um efeito aditivo aos outros factores de risco, como a hiperglicémia crónica, toxicidade dos produtos glicosilados, alterações do fluxo sanguíneo, etc. Porque os diferentes mecanismos envolvidos na aceleração do declínio cognitivo interagem a diferentes níveis, é

muito improvável que estudos futuros consigam detectar um único factor que relacione a Diabetes Tipo 2 com degradação das funções cognitivas.

Outro factor que pode explicar esta maior degradação de défice cognitivo em idosos com Diabetes Tipo 2 são os distúrbios de insulina existentes nestes doentes. O aumento da idade está associada a níveis baixos de insulina e a uma diminuição dos seus receptores a nível cerebral. Na doença de Alzheimer esta redução dos níveis de insulina a nível cerebral parece ser acompanhada também por distúrbios a nível dos receptores cerebrais (Frolich L. et al. 1998). Por isso, a doença de Alzheimer é conhecida como um “estado cerebral de insulino-resistência” (Hoyer S. 1998). Este conceito de “insulino-resistência cerebral” é uma explicação plausível para alguns dos efeitos da Diabetes Tipo 2 no cérebro. Em contraste com o aumento do conhecimento dos mecanismos de insulino-resistência periférica, sabe-se ainda muito pouco como a Diabetes Tipo 2 e o seu tratamento afecta a insulina cerebral e o seu receptor.

Pode-se também verificar através do gráfico 11, que os Diabéticos medicados com insulina e os medicados com ADO apresentam resultados do MMSE muito semelhantes. Contudo, os resultados mais baixos encontram-se nos doentes medicados com insulina. Uma provável explicação é que a terapia com insulina pode inibir a actividade sináptica cerebral, diminuir a produção da enzima de degradação da insulina, promover o desenvolvimento de placas de amiloide e aumentar os produtos de metabolismo glicosilados associados com a doença de Alzheimer (Pérez A, et al 2000; Qiu WQ, et al 1998; Sasaki N et al 1998). Além disso, os doentes que necessitam de insulina estarão já numa fase mais avançada de doença.

Em conclusão, pode-se afirmar que estes resultados estão em linha com os descritos na Literatura. A Diabetes Tipo 2 e todas as alterações metabólicas que dela decorrem são um factor de risco para acentuar as perdas cognitivas num terreno já débil, como é o idoso. A Diabetes e a perda de capacidades funcionais e intelectuais que origina, são hoje em dia,

consumidoras de muitos recursos sociais e de saúde que nos devem preocupar a todos. São necessários mais estudos, com amostras mais alargadas, que nos permitam decifrar todos os mecanismos envolvidos nesta degradação cognitiva mais rápida nos idosos diabéticos e, que nos possibilitem fazer uma prevenção mais eficaz. Contudo, um bom controlo da glicémia, desde cedo, será sempre premente para evitar uma degradação cognitiva mais rápida em idades avançadas. Também a avaliação da função cognitiva através do MMSE deverá ser iniciada precocemente, de forma a diagnosticar, o mais cedo possível, algum défice cognitivo relacionado com a doença e ter uma intervenção precoce nessa área.

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof.^a Doutora Lélita Santos por todo o apoio prestado.

Referências Bibliográficas

- Biessels GJ et al (1999) Cerebral complication of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanism. *Neth J Med*, 54: 35-45
- Biessels GJ, et al (2006) Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*; 5:64-74
- Biessels GJ, et al (2008) Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol*; 7:184-190
- Boyle JP, et al (2001): Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care*;24:1936-1940
- Cannata AP et al (2002) Frontal impairment in subcortical ischemic vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 13:101-111
- Craft S et al (2004) Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*, 3:169-178
- Friedman EA et al (2001) Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 24:366-700
- Frolich L. et al. (1998) Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm*; 195:423-438
- Den Heijer T et al (2003) Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*; 46:1604-1610
- Gregg EW, et al (2002) Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes care*;25:61-67
- Hassing LB et al (2004) Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing*;33:355-361

- Hewer W et al (2003) Short-term effects of improved glycemic control on cognitive function in patients with type 2 diabetes. *Gerontology*, 49:86-92
- Hoyer S. (1998) Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. *J Neural Transm*, 105: 415-422
- Leibson C.L. et al (1997) Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol*; 145:301-308
- Lincoln NB, et al: Effect of long-term glycemic control on cognitive function. *Diabetes Care*; 16:656-658
- Maggi S e tal (2004) Physical disability among older Italian with diabetes. The ILSA study. *Diabetologia*;47:1957-1962
- Mooradian AD et al (1991) Brain uptake of glucose in diabetes mellitus: the role of glucose transporters. *Am J Med Sci*; 301:173-1777
- Ott A, et al (1999), Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study, *Neurology* 53: 1937-1942
- Pérez A, et al (2000) Degradation of soluble amyloid β -peptides 1-40, 1-42, and the Dutch variant 1-40Q by insulin degrading enzyme from Alzheimer disease and control brains. *Neurochem Res*; 25:247-255
- Price JC, et al (2002) Evidence of increased serotonin-1 A receptor binding in type 2 diabetes: a positron emission tomography study. *Brain Res*; 927:97-103
- Qiu WQ, et al (1998) Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid β -protein by degradation. *J Biol Chem*; 273:32730-32738
- Reaven G et al (1990) Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients; *Diabetes Care*; 13:16-21
- Ryan C.M. (2005): Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiol Aging*; 26:21-25

- Sasaki N et al (1998) Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol*;153:1149-1155
- Scheltens P et al (2002) Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol*; 1:13-21
- Volpato S, et al (2003) Progression of lower-extremity disability in older women with diabetes: the Women`s Health and Aging Study. *Diabetes Care*; 26:70-75
- Yoshitake (1995) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer`s disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study, *Neurology*, 45:1161-1168
- Wong TY et al (2002) Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA*, 288:67-74